

## ●医療用 UV 粘着剤の開発

高分子材料研究所 伊藤 賢司

### 1 はじめに

UV硬化型粘着剤は、UV照射すると瞬時に硬化して粘着加工できるという特徴がある。特に無溶剤型では、長大な乾燥炉を必要としないために省スペース、省エネルギーでかつ粘着製品を高速・大量生産できるという利点から次世代型粘着剤として期待されている。これまでにいくつかのUV硬化型粘着剤が提案されているが、従来提案されているものは、塗工性、硬化性、粘着性能、安全性などの点で未だ解決が必要な問題があり<sup>1-3)</sup> 8~10)、広く実用化される域には至っていない。

一方、当社では従来のUV硬化型粘着剤の問題の解決を目指して、有機溶剤、アクリルモノマーやオリゴマー、光開始剤等は一切含まない無溶剤型のビスマレイミド系UV硬化型粘着剤を提案している。我々はビスマレイミド系UV硬化型粘着剤が皮膚刺激や毒性の原因になる低分子量の成分を含まない設計が可能であることに着目し、皮膚に長時間貼付する上で必要とされる粘着性能や高い安全性を満たし、かつ皮膚貼付用として幾つかの用途を検討している。

本稿では、まず皮膚貼付用粘着剤を用いた粘着製品の具体例と潜在的な問題について述べた後、当社のビスマレイミド系UV硬化型粘着剤の技術をベースにした開発方針と設計を述べる。次に、皮膚貼付用の適用検討として、主鎖組成が粘着性能および水蒸気透過性に及ぼす影響と安全性について述べる。最後に、経皮吸収型テープ製剤を想定した薬物の皮膚透過性について培養皮膚モデルを用いた試験結果を紹介する。

## 2 従来の技術

### 2.1 皮膚貼付用粘着剤を用いた粘着製品

皮膚に貼り付ける粘着製品には、経皮吸収型テープ製剤や plaster に代表される粘着層に含有した薬物を経皮吸収させて治療に用いる貼付剤と、サージカルテープやドレッシングシートに代表される薬物を含有しないが皮膚に貼り付けて用いる医療用具などがある。本稿では、これらの粘着製品に使用される粘着剤を皮膚貼付用粘着剤と呼ぶことにする。

貼付剤としては、放出される薬物の局所作用を期待した製剤だけでなく全身作用の発現を目的とした経皮吸収治療システム (Transdermal therapeutic system: TTS) にも応用されるようになり、世界中で多くの製剤が上市されている<sup>4)12)</sup>。貼付剤の種類や構成も使用する薬物の種類やその性質に応じて様々なものが開発されている<sup>4)12)</sup>。

サージカルテープでは、患部の同じ場所に毎日貼付と剥離を繰り返して使用しても皮膚表面の角質層を傷め難い油性ゲル粘着剤を用いたものが開発されている<sup>5)</sup>。油性ゲル粘着剤とは、架橋ポリマーのネットワーク中に油性の液状成分を含有させてゲル状にした粘着剤のことであり、皮膚に対する密着性が良好で、貼付直後から皮膚の凹凸に馴染んで大きい接触面積が得られるという特徴がある<sup>5)</sup>。このため、貼付直後から必要かつ十分な粘着力を発現できてかつ経時的な粘着力の増加を低く抑えることが可能となるために、角質層の損傷度合を非常に低く抑えられる<sup>5)</sup>。又、創傷被覆やカテーテルの固定に用いられるドレッシングシートの場合は、一般に貼付面積が大きくムレによる皮膚かぶれを生じ易いと言われており、水蒸気透過性の高いドレッシングシートが開発されている。

このような粘着製品の高機能化と専門指向は、医療現場での採用を促すと思われ、更なる新製品の開発が期待されている。

### 2.2 皮膚貼付用粘着剤の問題

上記の貼付剤や粘着製品に用いられる皮膚貼付用粘着剤として、従来から SIS ゴムをベースにしたホットメルト型粘着剤とアクリル系溶剤型粘着剤が広く使用されており、以下に示すような潜在的な問題があるにも関わらず、抜本的な解決がなされないまま使用されている。

SIS系ホットメルト型粘着剤は、塗工時に液を高温下で溶融させる必要があることから使用する薬物や支持体は熱安定性の高いものに限定される<sup>4)</sup>。又、SIS系ホットメルト型粘着剤は無極性のモノマーより構成されるため、ポリマーの疎水性が高く、疎水性薬物との相溶性は一般的に良好であるが、親水性薬物は殆ど溶けない<sup>4)</sup>。かつ水蒸気透過性も非常に低いという問題があり<sup>4)</sup>、適用には限界がある。

溶剤型アクリル系粘着剤はポリマー組成を変えることで任意の粘着性能に設計することができる<sup>4)</sup>、最近では生産時に発生するVOCの問題と共に、残存アクリルモノマー由来の皮膚刺激性や臭気等が問題視されている<sup>8-10)</sup>。又、生産時に溶剤回収の工程が必要であり、生産設備を増設する際に建設コストや設置面積が嵩むことを問題視する製薬会社も出てきている。アクリル系粘着剤の脱溶剤化としてエマルジョン型粘着剤も開発されているが、乾燥コストが溶剤型以上に要すること、界面活性剤の安全性や薬物の溶解性が不十分であること等の問題があり、皮膚貼付用として使用される範囲はかなり限定的である。

### 3 開発方針

我々は従来の皮膚貼付用粘着剤の問題を克服し、皮膚に貼り付ける用途で使用できる安全性の高いUV硬化型粘着剤を目指し、下記の方針で開発を進めている。

#### ①安全性の高い粘着剤

- ・皮膚刺激性や毒性をできる限り抑える。
  - 有害な不純物を含まない。
- ・有機溶剤、残存モノマー、光開始剤とその分解物による臭気や毒性を解消する。
  - 有機溶剤、モノマー、光開始剤を使用しない。

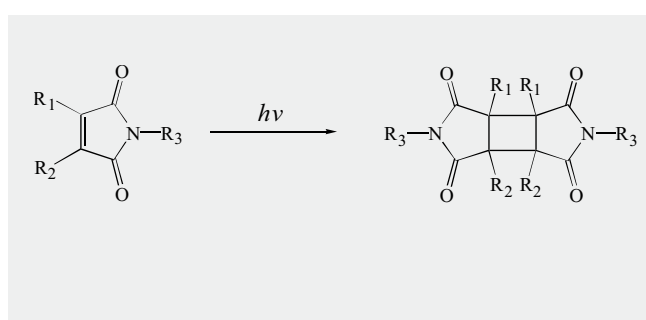
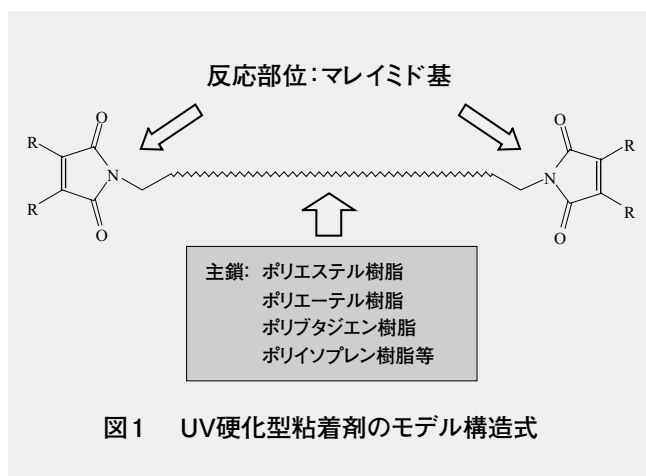
#### ②SIS系ホットメルト、アクリル系溶剤型粘着剤の問題を克服

- ・薬物や支持体の耐熱性に関する使用制限を解消する。
  - 高温加熱を不要にする。
- ・角質層を損傷し難い粘着力にコントロールできる。
- ・高い水蒸気透過性を示す。
- ・薬物や液状成分の配合性と経皮吸収性に優れる。

## 4 UV硬化型粘着剤の設計

### 4.1 構成

ビスマレイミド系UV硬化型粘着剤(以下、本粘着剤と称す)は、**図1**に示すように非晶性でガラス転移温度の低い柔軟な主鎖の両末端にマレイミド基を配したものである。マレイミド基はUV照射により、**図2**に示すような光二量化反応によって結合する性質がある<sup>6~7)</sup>。



UV照射により、両末端に位置するマレイミド基が光二量化反応を生じ、結合・鎖伸長するために高分子量化する<sup>8~10)</sup>。このため、光開始剤を使用することなく、UV照射によって硬化が可能である。当社の代表的なUV硬化型粘着剤の開発品として、主鎖がポリエステルタイプとポリエーテルタイプがある。

### 4.2 本粘着剤の一般的な特徴

本粘着剤では、有機溶剤、アクリルモノマー、光開始剤を使用しないビスマレイミド系UV硬化システムを採用することで、安全性に加えて、VOCの発生や臭気の問題を解消した。又、マレイミド基の光二量化反応を利用することで、空気中の酸素による硬化阻害を受けない硬化システムを実現した。さらに分子量が数千程度のポリマーで設計したことから無溶剤型粘着剤でありながら室温から80℃ほどの穏やかな加温で塗工可能となり、このため塗工作业時の火傷の危険性及び薬物や支持体が熱安定性の高いものに限定されるという問題も解消した。

なお、本粘着剤は、UV硬化型粘着剤であるために粘着製品の生産にはUV照射装置が必要である。しかし、無溶剤型粘着剤であることから長大な乾燥炉を必要とせず、トータルとしては省スペース・省エネルギーでかつ粘着製品を効率よく生産でき、生産設備を増設する際にも建設コストや設置面積を大幅に削減できることが期待される。

## 5 皮膚貼付用の適用検討

### 5.1 粘着性能の制御

本粘着剤では、主鎖の組成を変えることで粘着性能をコントロールできる。主鎖がポリエステルのタイプは強粘着性、ポリエーテルのタイプは弱粘着性を示し、目的に応じて粘着力の異なるタイプを選択できるようにした。

又、皮膚貼付用に適するように、本粘着剤に液状成分を加えて粘着性能を調べた。その結果を表1に示す。主鎖がポリプロピレンオキサイド(PPO)=100%の粘着剤にミスチン酸イソプロピル(IPM)を配合すると配合量に応じて粘着力は低下し、皮膚から剥離しても角質層を損傷し難くなることが判った。

さらに主鎖のポリエーテルの種類を変えることで様々な液状成分を配合できることが判った。すなわち、主鎖にエチレンオキサイド(EO)/プロピレンオキサイド(PO)が70/30%のブロック共重合体を用いると液状成分として水を配合でき、EO/POが40/60%のものでは油性のIPMから水まで様々な液状成分を配合できた。このようにポリエーテルのEOの導入量を変えて主鎖の親水性を変えることで、疎水性や親水性の液状成分を配合できるようになり、液状成分の種類や配合量によっても粘着性をコントロールできることが判った。このように幅広い配合性を示すことは、粘着製品の処方自由度を高めることに繋がると思われる。

表1 各種液状成分を配合した粘着剤の粘着性能

主鎖組成 (EO/PO) wt%	液状成分	積算光量 mj/cm <sup>2</sup>	対ベークイト粘着力 (g/inch)		保持力 80℃, 1kg 24hr	ボール タック	角質層 の状態
			30min	1day			
0/100	—	1000	1100A	1200A	ズレナシ	7	×
	IPM= 10%	1200	560A	570A	ズレナシ	7	○
	IPM= 30%	1600	120A	140A	ズレナシ	6	◎
40/60	—	1000	270A	450A	ズレナシ	5	×
	IPM= 10%	1000	80A	210A	ズレナシ	4	○
	OLA=10%	1400	250A	620A	ズレナシ	5	○
	水=30%	2000	490A	820A	ズレナシ	5	◎
70/30	—	1000	180A	240A	ズレナシ	3	○
	水=30%	1200	300A	400A	ズレナシ	4	◎

IPM : ミリスチン酸イソプロピル A: 界面剥離 ◎: 全く損傷なし  
OLA : オレイン酸 ○: 殆ど損傷なし  
×: 著しく損傷あり

## 5.2 水蒸気透過性の評価

図3に各種粘着シートの水蒸気透過性の評価結果を示した。主鎖がポリエーテルおよびポリエステルタイプのタイプはともに従来のアクリル系粘着剤に比べて高い水蒸気透過性を示した。特に主鎖がPPO=100%のポリエーテルタイプは極めて高く、これにEO=10%を導入するとさらに向上することが判った。しかし、EO/PO系は、皮膚に対する粘着力が不足することから、当社の医療用グレードのUVA-E305では、水蒸気透過性を高めるEO/PO系をベースに粘着力を補う目的でポリエステルを併用している。

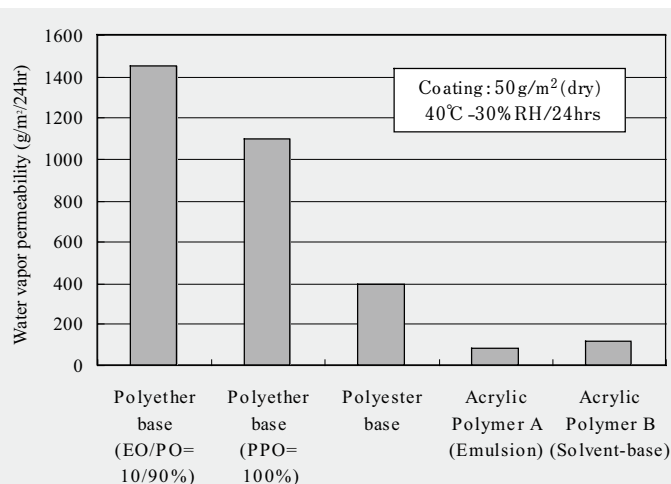


図3 粘着シートの水蒸気透過性の評価結果

図3では水蒸気透過性の評価としては厳しい条件、すなわち透過し難い低湿度下の条件で比較するために40℃-30% RH/24hrsで評価したが、JISに記載の条件(40℃-90% RH/24 hrs; JIS Z0208:条件B)ではさらに透過し易く、その評価ではポリエーテル系のサンプルは5,000g/m<sup>2</sup>/24hrを超える水蒸気透過性であった。

これらの結果から、本粘着剤と適切な支持体を用いた粘着シートでは、外部からの水や体液や細菌等は浸入しないが、皮膚からの水蒸気は従来品以上によく透過するという、医療用のドレッシングシート等に適用できると考える。

## 5.3 安全性の評価

本粘着剤の安全性データとして、UV照射前の液状サンプルについてウサギ3羽を用いた皮膚刺激性試験を行った。その結果、何れのサンプルも皮膚一次刺激指数(P.I.I.)は1.0以下であり、UV照射前の液状サンプルであっても刺激性は軽度との判定であった。

しかし、本粘着剤を合成する際に、マレイミド基を有する分子量が1,000以下の低分子量の化合物が僅かに副生および残存することが判明した。これらの化合物は細胞毒性を示すために、好ましくない不純物であった。我々はこれらの不純物の含有量と細胞毒性への影響を詳細に調査し、安全上、問題のない閾値を明らかにした。

当社のUV硬化型粘着剤の医療用グレードでは、合成条件の最適化と独自の低減技術を確立したことにより、これらの不純物を閾値未満に管理している。

こうして開発した当社の医療用グレードであるUVA-E305では、UV照射後の粘着層(硬化物)についても幾つかの安全性データを取得しており、皮膚刺激性は無刺激(P.I.I.=0)、皮膚感作性は陰性(皮膚感作なし)、細胞毒性も陰性との結果が得られている。又、低分子量の不純物を高度に低減したことから粘着層からのアウトガスの発生が極めて少なく臭気がないこと、促進環境下でも経時的な粘着力の低下が少ないという特長も新たに見出された。

安全性データの蓄積はこれで十分という訳ではない。本粘着剤を用いて製品化・製剤化を検討中のメーカーと連携し、本粘着剤の安全性をさらに実証していく予定である。

## 5.4 経皮吸収型テープ製剤への適用検討

### 5.4.1 薬物及び液状成分の配合性と粘着性能

本粘着剤に各種薬物と液状成分を配合した薬物溶解型粘着剤(Drug-in-adhesive=DIA)<sup>4)</sup>の適用を検討した。UV照射による薬物の分解性が懸念されたが、分解しない薬物も確認された。例えば、消炎剤のロキソプロフェンナトリウム(図4の構造式)の2%溶液にDIAの作成に必要な照射量(2,100mj/cm<sup>2</sup>)のUV照射を行い、UV照射前後に測定した<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを図5aと図5bに示す。両者のスペクトルに差異が見られないことから、少なくともこのDIAの作成に必要なUV照射量では、この薬物は分解しないことが確認できた。

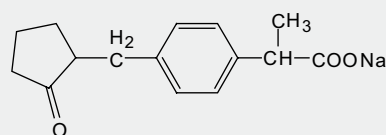


図4 ロキソプロフェンナトリウムの構造

このようにUV照射による分解性が見られない薬物について、本粘着剤に薬物を配合したDIAを幾つか試作した。表2に配合処方(括弧内は各成分の配合量%)と評価結果を示す。薬物および液状成分のUV吸収が強いと硬化性が低下するので、UV吸収の少ないものが本粘着剤には適している。

又、DIAの液状成分には、[1]薬物の溶解、[2]薬物の経皮吸収性の向上、[3]粘着力の調整、[4]角質層の損傷の抑制、等の働きがあるのでそれぞれの作用がある液状成分を併用することでDIAの性能をコントロールすることができる。

IPMの配合量で薬物の溶解性と粘着力及び角質層の損傷の抑制を同時にコントロールできた。一方、表2のNo.5,6にはオレイン酸(OLA)とクロタミトン(CRT)を用いた処方を示すが、これらは硬化性を低下させるため、本粘着剤に用いる液状成分としては望ましくなかった。

又、表2のNo.7,8には薬物にイブプロフェンを用いて膜厚の影響を調べた結果を示すが、膜厚を50 μmから20 μmにすると薬物のUV吸収の影響を受け難くなるために硬化性が向上し、半分の照射量で硬化できることが判った。

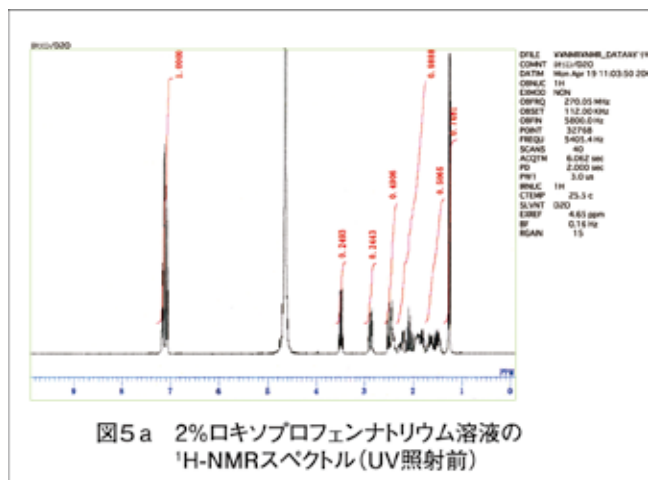


図5a 2%ロキソプロフェンナトリウム溶液の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(UV照射前)

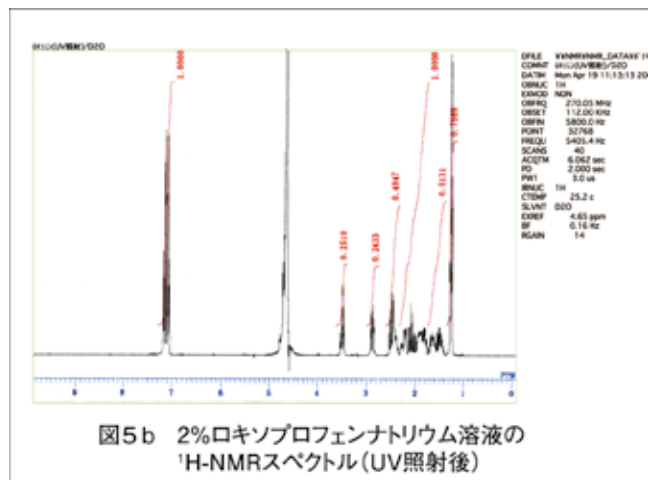


図5b 2%ロキソプロフェンナトリウム溶液の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(UV照射後)

表2 各種薬物と液状成分を配合した薬物溶解型粘着剤(DIA)の評価結果

No.	配合処方				評価結果							
	主鎖組成 EO/PO(%)	液状成分 (%)	薬物 (%)	膜厚 (μm)	照射量 (mJ/cm <sup>2</sup> )	粘着力 30min	粘着力 1day	ホ-ル タツ	フ-リ ド	膏体 残り	皮膚 使用感	角質層 の状態
1	40/60 (75)	水 (20)	ロキソ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン ナトリウム (5)	50	2,100	630	750	4	○	○	◎	◎
2	0/100 (88)	NMP* (10)	フルビ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン (2)	50	1,200	720	920	7	○	○	○	○
3	0/100 (79.4)	IPM* (20)	フルビ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン (0.6)	50	2,400	400	910	4	○	○	◎	○
4	0/100 (83)	NMP(10) IPM(5)	フルビ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン (2)	50	1,200	130	150	6	○	○	◎	◎
5	0/100 (84.2)	OLA* (15)	フルビ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン (0.8)	50	3,000	430	490	7	△	○	○	○
6	0/100 (94)	CRT* (5)	フルビ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン (1)	50	2,400	880	1,130	9	○	○	○	○
7	0/100 (93)	NMP (5)	イブ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン (2)	50	1,200	900	990	9	○	○	○	○
8	0/100 (93)	NMP (5)	イブ <sup>®</sup> プロ <sup>®</sup> フェン (2)	20	600	1,000	1,040	9	○	○	○	○

\* NMP: N-メチル-2-ピロリドン、 IPM: ミスチン酸イブ<sup>®</sup>プロ<sup>®</sup>ピ<sup>®</sup>ル、 OLA: オレイン酸、 CRT: クロタミトン

その具体例を表2のNo.2~4に示す。液状成分がN-メチル-2-ピロリドン(NMP)の場合、10%添加すると薬物を2%以上溶解できたが、液状成分をIPMにすると20%添加しても同薬物は0.6%しか溶解できなかった。これに対し、NMP10%とIPM5%を併用すると同薬物は2%以上溶解して配合できて、かつ粘着性及び角質層の損傷を同時に調整できた。つまり、NMPと

#### 5.4.2 薬物の放出性と皮膚透過性

本粘着剤の経皮吸収型テープ製剤用としての実用性を検証する目的で、表3に示す処方で作成したDIAについて薬物放出性試験を行った。試験条件は、内径φ20mm、容量20mLのフランチ型拡散セルにレシーバー液として0.1mol/Lリン酸緩衝液

(pH=7.4)を用い、ジャケット温度 $32.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、皮膚は使用せずに孔径 $5\mu\text{m}$ のメンブレンフィルター(セルロース混合エステル製)に直接DIAの試験片を載せてレーザー液に薬物を溶出させた。所定の時間毎にレーザー液をサンプリングして溶出した薬物濃度をHPLCで測定し、試験片中の全薬物量に対する放出した薬物量を放出率として求めた。なお、比較として、薬物が同じフルビプロフェンである経皮吸収型テープ製剤の市販品を用いた。その結果を図6に示す。

表3 薬物放出性試験に用いたDIA処方

No.	配合処方				
	主鎖組成 (%)	液状成分 (%)	薬物 (%)	膜厚 ( $\text{g}/\text{m}^2$ )	照射量 ( $\text{mJ}/\text{cm}^2$ )
9	EO/PO + PES* (77.62)	DES* (20)	フルビプロフェン (2.38)	120	1,200
10	EO/PO + PES (77.62)	DES (20)	フルビプロフェン (2.38)	120	1,600
11	EO/PO + PES (67.62)	DES (30)	フルビプロフェン (2.38)	120	1,600

\* PES: ポリエステル、DES: セバシン酸ジエチル

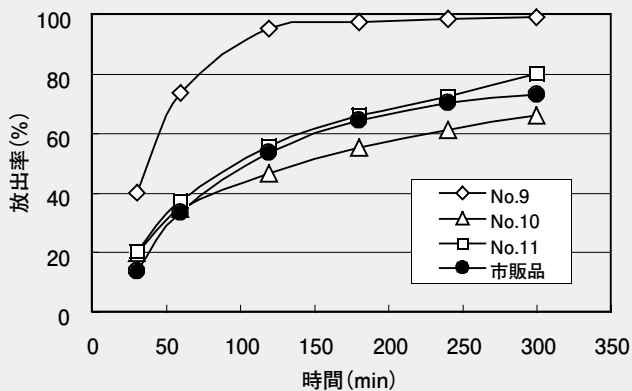


図6 薬物放出性試験の結果

まず、図6において液状成分のセバシン酸ジエチル(DES)を20%と一定にしてUV照射量の違いを比較した。UV照射量が少ない $1,200\text{mJ}/\text{cm}^2$ (No.9)では放出性が著しく優れたが、UV照射量を $1,600\text{mJ}/\text{cm}^2$ (No.10)に増すと放出性は大幅に低下した。この原因を究明するためにゲル分率を測定した。No.9~11の試験片から粘着層を回収し、酢酸エチルを抽出溶媒として $80^\circ\text{C}$ で5時間抽出した残量から重量基準で求めた。得られたゲル分率と放出率の関係を図7に示すが、No.9に比べてNo.10はゲル分率も増加していた。つまり、UV照射量を増すと光二量化反応による鎖伸長とともに架橋反応も生じるために、架橋密度が高くなって放出性が低下したと考えられる。

次に、図6のUV照射量を $1,600\text{mJ}/\text{cm}^2$ と一定にしてDESの配合量の違いを比較した。DESを20%から30%に増加すると放出性も向上して、市販品とほぼ同等の放出性を示した。液状

成分の配合量を増すとDIA内の高分子マトリックス中での薬物の流動性が増すために放出性が向上することが知られており<sup>11)</sup>、今回の結果も同様と考えられる。なお、図7でUV照射量が同じであるにも関わらず、No.11のゲル分率がNo.10に比べて低いのは、DESを30%に増した分、UV粘着剤の樹脂量が減ったためであり、薬物の流動性にも影響していると思われる。

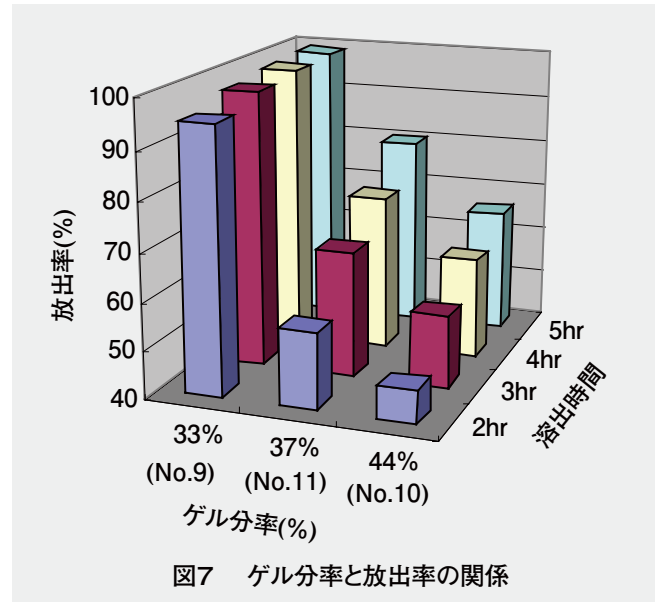


図7 ゲル分率と放出率の関係

しかし、上記の試験法では、レーザー液がセルロースのメンブレンから染み出して粘着層を膨潤させるために、皮膚に貼付した状態とは異なるものであった。そこで、粘着層の膨潤を抑えて、実際の皮膚貼付に近い状態で評価するために、レーザー液が染み出さない培養皮膚モデルを用いて薬物の皮膚透過性を試験することにした。具体的には、図6の放出性が市販品に最も近かったNo.11と市販品との比較を、直径が $\phi 16\text{mm}$ の培養皮膚モデル(グンゼ(株)製「Vitrolife-Skin」)を用いて試験した。その際、培養皮膚モデルの直径が不足するので、下から順にメンブレン、培養皮膚モデル、試験片を積層したものを内径 $\phi 10\text{mm}$ のテフロン製ワーフ2枚で上下から挟んで拡散セルにセットした。その結果、メンブレン単独の試験で良好だったNo.11でも、市販品に比べて薬物が殆ど皮膚を透過しないことが判った。なお、試験後の試験片はどちらも膨潤は見られなかった。

以上の結果から、メンブレン単独の試験でNo.11の薬物放出性が市販品と同等に優れたのは、No.11に用いたUV粘着剤が親水性の高いEO/POをベースにした主鎖組成であるために水性のレーザー液を吸収し易く、大幅に膨潤したためと考えられる。一方、培養皮膚モデルを用いた試験では、レーザー液の染み出しがないのでNo.11の本来の放出性と皮膚透過性を示しており、市販品に比べて低い結果になったと考えている。

#### 5.4.3 主鎖及び液状成分の極性と薬物の皮膚透過性

市販品ではレーザー液の吸収による膨潤がなくても薬物の皮膚透過性は優れたが、No.11では低かった。我々は本粘着剤

の主鎖や液状成分の極性が市販品とは大きく異なることに着目し、これらを変えることで市販品と同等またはそれ以上の皮膚透過性に向上できるか、又はビスマレイミド系という本粘着剤の構造上の問題なのかを明らかにするために、主鎖と液状成分を市販品と同様に極性の低いものに変えて、表4に示す処方DIAを作成した。そして、上記と同じ培養皮膚モデルを用いた方法で薬物の皮膚透過性試験を行った。その結果を図8に示す。

表4 皮膚透過性試験に用いたDIA処方

No.	配合処方			TF* (%)	照射量 (mJ/cm <sup>2</sup> )
	主鎖組成 (%)	液状成分 (%)	薬物 (%)		
12	ホリ ブタジエン (15.12)	流動 パラフィン (64.5)	フルビド プロピオン (2.38)	15	1,000
13	ホリ イソプレレン (16.62)	流動 パラフィン (58.0)	フルビド プロピオン (2.38)	20	1,200
14	ホリ イソプレレン (38.62)	流動 パラフィン (36.0)	フルビド プロピオン (2.38)	20	600
15	EO/PO + PES (38.62)	IPM (36.0)	フルビド プロピオン (2.38)	20	800

共通: L-メントール = 3.0 (%), 膜厚 = 120 (g/m<sup>2</sup>)  
\* TF: タクキファイバー(水添ロジンエステル)

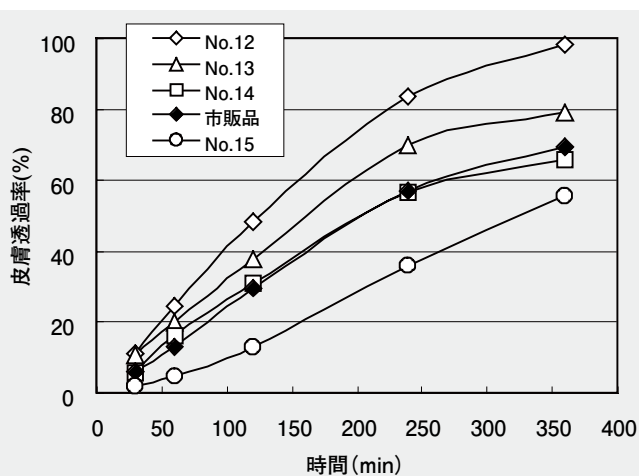


図8 皮膚透過性試験の結果

図8のNo.12～14の結果から、ビスマレイミド系の本粘着剤でも主鎖を極性の低いポリブタジエンやポリイソプレレンとし、液状成分を流動パラフィンとすることで市販品と同等またはそれ以上の皮膚透過性に制御可能であることが判った。又、市販品と同等の皮膚透過性を示したNo.14と同じ配合比率で、主鎖を極性が高いポリエーテル(EO/PO)とポリエステル(PES)の併用、液状成分を流動パラフィンよりも極性が高いIPMに変更したNo.15を試験したところ、市販品よりも大幅に皮膚透過性が低下した。これらの結果から、No.11の皮膚透過性が低かったのは、本粘着剤のビスマレイミド系という構造上の問題ではなく、No.15の結果と同様に使用した粘着剤と液状成分の極性が高かったことによると考えられる。このように極性の低いものが

薬物の皮膚透過性に優れる理由は、薬物の皮膚透過経路によるものと考えられる。すなわち、複数ある薬物の皮膚透過経路のうち、角質層を通る経路が一般的と言われており、その中でも角質細胞を通る経路と角質細胞間脂質を通る経路があるが、後者がメインと考えられている<sup>12)</sup>。角質細胞間脂質はセラミド等の脂質による脂質二重層構造を形成しており<sup>13)</sup>、薬物がそこを透過するには、薬物にも適度な油溶性が必要と言われており<sup>12)</sup>。今回の結果は、キャリアーとなる液状成分も同様であり、極性が低くて油溶性のものが皮膚透過性に有効に働いた結果だと考えている。

このように皮膚貼付用粘着剤では水蒸気透過性が必要なグレードと経皮吸収製剤用のグレードでは、要求される性能が大きく異なることから、それぞれの目的にあった設計が必要である。

## 6 おわりに

本粘着剤は安全性が高く、粘着性能、水蒸気透過性、薬物や液状成分等の配合性にも優れる。又、従来の粘着剤に見られる生産時のVOC発生の問題、残存モノマーや光開始剤由来の臭気やそれらの毒性の問題等を解消した次世代型粘着剤である。本粘着剤の特長を活かして、経皮吸収型テープ製剤やサージカルテープ及びドレッシングシート等の粘着製品に用いられる新規皮膚貼付用粘着剤として広く利用されることを期待する。

## 引用文献

- 1) 小林晃司, コンバーテック, 30(3), 32 (2002).
- 2) 特開2002-60456, 特開2003-82044.
- 3) 加藤典聖, コンバーテック, 30(3), 25 (2002).
- 4) 大貫義則, 岡部秀晃, *Pharm Tech Japan*, 20(5), 979 (2004).
- 5) 白井文哉, 日東技報, 日東電工, 39(1), 28 (2001).
- 6) J.Put, F.C.De Schryver, *J.Am.Chem.Soc.*, 95, 137 (1973).
- 7) F.C.De Schryver, N.Boens, G.Smets, *J.Am.Chem.Soc.*, 96, 6463 (1974).
- 8) 桐戸洋一, “第23回「粘着技術研究会」講演要旨集”, 日本粘着テープ工業会, (2002) p.56.
- 9) 神谷大介, 月刊「接着」, 48(5), 207 (2004).
- 10) 神谷大介, “剥離紙・剥離フィルムおよび粘着テープ®の特性評価とその制御技術”, 情報機構, (2004) p.115.
- 11) 岩倉泰一郎, “第1回経皮吸収型製剤シンポジウム”, ライフサイエンス出版, (1985) p.7.
- 12) 渡邊哲也, *Drug Delivery System*, 22(4), 450 (2007).
- 13) 北島康雄, *Drug Delivery System*, 22(4), 424 (2007).